

**Untersuchungen über Wirkung und Nebenwirkung
eines Kombinationspräparates
(EPL - Substanz + Clofibrat)
bei der Therapie der Hyperlipoproteinämie**

von
Mostafa Gheyssari
aus
Abadan/Iran

1978 № 151



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0045

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Heim
und der Siekertal-Klinik, Bad Oeynhausen
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. Hevelke)

**Untersuchungen über Wirkung und Nebenwirkung
eines Kombinationspräparates
(EPL-Substanz+Clofibrat)
bei der Therapie der Hyperlipoproteinämie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Mostafa Gheyssari

aus
Abadan / Iran

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Prof. Dr. G. Hevelke
Korreferent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.1978

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG
2. HYPERLIPOPROTEINÄMIE
 - 2.1. Begriffsbestimmung
 - 2.2. Einteilung
 - 2.3. Bedeutung
 - 2.4. Therapie
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN
 - 3.1. Fragestellung
 - 3.2. Präparat
 - 3.3. Material - Methodik
 - 3.4. Ergebnisse
 - 3.5. Diskussion
 - 3.6. Zusammenfassung
4. LITERATURVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Durch den Fortschritt der medizinischen Wissenschaft wurden die infektiösen Seuchen, die bis in das 19. Jahrhundert hinein der Schrecken der Völker waren, erfolgreich bekämpft. Ihre Rolle übernehmen heute in den modernen Industrieländern die degenerativen kardiovaskulären Erkrankungen, die in diesen Ländern als Todes- und Invaliditätsursachen bereits an der Spitze liegen.

In den Industrieländern sterben heute etwa die Hälfte aller Menschen an Arteriosklerose und von dieser Hälfte wieder 50 % an koronarer Herzerkrankung (13).

In allen Staaten ist mit steigendem Wohlstand ein steiler Anstieg der koronaren Herzerkrankungen zu beobachten, während in unterentwickelten Ländern mit hungernder Bevölkerung Herzinfarkte und schwere Gefäßerkrankungen sehr selten vorkommen (45).

In den USA muß jeder fünfte gesunde Mann vor seinem 60. Lebensjahr mit einer koronaren Herzkrankheit rechnen (21). Jeder elfte Europäer stirbt vor dem Erreichen des Rentenalters an einer solchen Erkrankung (12).

Erhebungen über Koronarerkrankungen in den USA, in Japan und 5 europäischen Ländern während eines fünfjährigen Beobachtungszeitraumes bei 40 - 59jährigen Männern führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Finnland zeigte mit 198 neuen koronaren Herzerkrankungen auf 10 000 Fälle im Jahr die höchste und Japan mit nicht mehr als 20 die niedrigste Rate (27). Gemäß den Angaben der internationalen Statistik zu

der Mortalitätsrate an Koronarerkrankungen lassen die USA seit 1956 die höchsten Werte erkennen. In den westeuropäischen Ländern und in Japan weist die Statistik zwischen 1956 und 1967 einen kontinuierlichen Anstieg aus (48).

In der Bundesrepublik Deutschland fallen bei einer Gesamtzahl von 734 834 Todesfällen des Jahres 1970 insgesamt 106 740 Zählungen auf cerebrovaskuläre Erkrankungen und 105 551 auf koronare Herzerkrankungen (58). Die Zahl der Todesfälle durch koronare Herzerkrankungen zeigt eine deutlich ansteigende Tendenz. Erschreckend ist auch der eindeutige Trend zu immer häufiger vorkommenden Myokardinfarkten bei 30 - 40jährigen Männern und Frauen (9). Insgesamt wurden gegenüber dem Jahre 1952 mit noch 23 700 im Jahre 1975 bereits mehr als fünfmal soviel Todesfälle registriert. (Abb. 1)

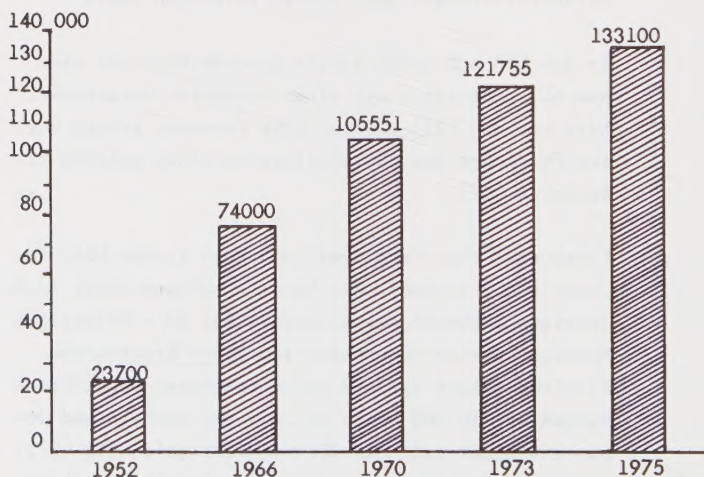


Abb. 1: Todesfälle an koronaren Herzkrankheiten in der Bundesrepublik Deutschland von 1952 bis 1975 (nach 14,59)

Jeder fünfte Todesfall beim männlichen und fast jeder sechste beim weiblichen Geschlecht ging damit 1975 auf koronare Herzerkrankungen (59).

Durch groß angelegte epidemiologische Studien an der Bevölkerung der amerikanischen Stadt Framingham und der Post-Framingham-Studien wurden mehrere Faktoren entdeckt, die das Risiko, degenerativ kardiovaskulär zu erkranken, beträchtlich steigern. Einer dieser Risikofaktoren sind die Hyperlipoproteidämien (19).

2. HYPERLIPOPROTEINÄMIE

2.1. Begriffsbestimmung

Hyperlipoproteinämien sind Fettstoffwechselstörungen mit Erhöhung von Serumlipiden bzw. Serumlipoproteinen.

Serumlipide sind tatsächliche oder potentielle Ester von Fettsäuren. Sie sind wasserunlöslich, jedoch löslich in organischen Lösungsmitteln wie Äther, Benzol und Chloroform (43).

Die Fettsäuren sind Säuren, die in den natürlichen Fetten vorkommen. Sie besitzen stets eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen. Einige Fettsäuren (z. B. Linol- und Linolensäure) sind essentiell. Sie können im Säugetierorganismus nicht aufgebaut werden, sondern werden mit der Nahrung in Form pflanzlicher Fette aufgenommen (26). Die Fettsäuren differenziert man in gesättigte, wie Laurin-, Myristin-, Palmitin- und Stearinsäure, einfach ungesättigte, wie Ölsäure und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie Linol-, Linolen- und Arachidonsäure. Je nach Anzahl der C-Atome spricht man von kurzkettigen (C_4), mittelkettigen ($C_6 - C_{12}$) oder langkettigen Fettsäuren.

Die wichtigsten Serumlipide sind Glyceride (Mono-, Di- oder Triglyceride), Cholesterin (freies und verestertes Cholesterin), Phosphatide und freie Fettsäuren. Glyceride sind Esterverbindungen aus Glycerin mit höheren Fettsäuren.

Sie bestehen hauptsächlich aus Triglyceriden mit nur sehr geringen Mengen von Mono- und Diglyceriden. Die Serumtriglycerid-Konzentration nach zwölfstündigem Fasten liegt gewöhnlich unter 150 mg %. Die Triglyceride bilden das Energiedepot des Körpers (25).

Cholesterin ist ein im Tier- und Pflanzenreich weitverbreitetes Steroid. Es dient dem Aufbau von Zellen und ist Ausgangsmaterial für die Synthese von Gallensäuren und Hormonen (37). Das Gesamtcholesterin besteht aus zwei Dritteln mit Fettsäuren verestertem Cholesterin und einem Drittel Cholesterin in freier Form. Die Konzentration des Gesamtcholesterins hängt vom Alter ab. Bei Personen unter 30 Jahren liegt die obere Normgrenze bei 220 mg % (43).

Phosphatide (Phospholipide) sind phosphorhaltige Lipide. Sie sind als wichtige Strukturelemente am Aufbau der Zellmembranen beteiligt. Sie spielen in der Pathogenese der Hyperlipoproteinämie keine Rolle (37). Die Phosphatide bestehen aus zahlreichen Unterfraktionen, von denen Lecithin ungefähr 70 % und Sphingomyelin 18 % ausmacht. Die Serumphosphatid-Konzentration liegt normalerweise zwischen 150 und 300 mg % (43).

Freie Fettsäuren kommen nur in kleinen Mengen (1 - 2 % der Lipidfraktionen) vor, spielen aber eine große Rolle als Energiequelle für den Organismus.

Die nicht wasserlöslichen Lipidfraktionen kön-

nen im Blut nur durch Bindung an spezifische Serumproteine transportiert werden. Die freien Fettsäuren binden sich an Albumine. Cholesterin, Triglyceride und Phosphatide sind an die sogenannten Apoproteine gebunden. Dadurch kommt es zur Bildung von wasserlöslichen Lipid-Protein-Komplexen, den sogenannten Lipoproteinen (25).

Seit Jahren wurden Fett-Eiweißverbindungen im Serum vermutet. Als erster isolierte 1929 Macheboeuf aus Pferdeserum eine Lipoproteinfraktion, die konstante und charakteristische Mengen von Phosphatiden und Cholesterin enthielt. In den folgenden Jahren wurden die Eigenschaften der Lipoproteine durch intensive Forschung weiter aufgeklärt. Hierbei erwarben Gofman sowie Schettler und Mitarbeiter besondere Verdienste (43).

Die physiko-chemischen und chemischen Eigenschaften der Plasmalipoproteine wie Größe, Dichte, elektrophoretische Mobilität sind festgelegt durch ihre Protein-Lipid-Zusammensetzung.

Das Serumlipoproteinspektrum erstreckt sich über den Dichtebereich von 0,90 bis 1,21 g/ml, also zwischen der Dichte von Lipiden ($D = 0,88$ bis $0,9$ g/ml) und der Dichte von Proteinen ($D = 1,3$ bis $1,35$ g/ml).

Mit der Ultrazentrifuge lassen sich die Plasma-

Lipoproteine prinzipiell in 4 Fraktionen einteilen:

- 1) Chylomikronen mit einer Dichte von $D = 0,9$ bis $0,95 \text{ g/ml}$
- 2) Lipoproteine sehr niedriger Dichte oder VLDL (very low density lipoprotein) von $D = 0,95$ bis $1,006 \text{ g/ml}$
- 3) Lipoproteine niedriger Dichte oder LDL (low density lipoprotein) von $D = 1,006 - 1,063 \text{ g/ml}$
- 4) Lipoproteine hoher Dichte oder HDL (high density lipoprotein) von $D = 1,063 - 1,21 \text{ g/ml}$

Bedingt durch qualitative und quantitative Unterschiede in ihrem Proteinanteil lassen sich diese Dichtefraktionen der Plasmalipoproteine durch die gebräuchlichste Trennungsmethode, nämlich Lipoproteinelektrophorese, in 4 Banden auftrennen,

- 1) die nicht wandernden Chylomikronen,
- 2) die mit den Beta-Globulinen wandernden Beta-Lipoproteine, die den LDL entsprechen,
- 3) die mit den Alpha-II-Globulinen wandernden Alpha-II- oder prae-Beta-Lipoproteine, die den VLDL entsprechen,
- 4) die mit den Alpha-I-Globulinen wandernden und den HDL entsprechenden Alpha-Lipoproteine.

Apoproteine sind Eiweißbestandteile der Serumlipoproteine, die in ihrer Aminosäurezusammensetzung weitgehend geklärt sind. Man unterscheidet drei Apoprotein-Familien, A, B und C mit verschiedenen Untereinheiten (55).

Nach Sanbar lassen sich die Lipoproteine nach Herkunft ihres Fettanteiles in endogene und exogene Partikeln einteilen (43).

Chylomikronen bilden die exogenen Partikel. Sie entstehen normalerweise in der Mukosa der Darmwand durch Komplexbildung der aus dem Nahrungsfett stammenden Glyceride mit den vorhandenen Apoproteinen und gelangen über den Ductus Thoracicus ins Blut. Man nimmt heute an, und experimentelle Hinweise bestätigen das, daß Chylomikronen unter besonderen Voraussetzungen aus endogenen Glyceriden geformt werden können. Chylomikronen sind zusammengesetzt aus 85 - 90 % Triglyceriden, 6 % Cholesterin, 4 % Phosphatid und 1 % Protein, das die Apoproteine A, B und C enthält (54). Der Hauptanteil der Chylomikronen, die Triglyceride, wird von einem Lipämieklärfaktor, der Lipoproteinlipase, hydrolysiert, der wahrscheinlich in den Kapillaren oder den Zellwänden lokalisiert ist. Durch Hydrolyse der Chylomikronentriglyceride entsteht freie Fettsäure und Glycerin, die entweder in den Geweben gespeichert oder zur Energiegewinnung verwendet werden.

Die endogenen Partikel bestehen aus prae-Beta-Lipoproteinen, Beta-Lipoproteinen, Alpha-Lipoproteinen, Lipoproteinen sehr hoher Dichte und albumingebunden freien Fettsäuren (43).

Die prae-Beta-Lipoproteine (VLDL) bestehen aus 50 % Triglyceriden, 19 % Cholesterin, 18 % Phosphatid und 8 - 10 % Eiweiß, das aus den gleichen Apoproteinen wie die Chylomikronen

besteht. Sie werden im Golgi-Apparat der Leberzellen gebildet, ihre Triglyceride werden durch die gleiche Lipoproteinlipase hydrolysiert, die auch für die Klärung der Chylomikronen verantwortlich ist. Die prae-Beta-Lipoproteine sind, wie Chylomikronen, im normalen 12-Stunden-Nüchternserum nicht oder nur in sehr geringen Mengen vorhanden (36). Nach Sanbar werden die prae-Beta-Lipoproteine durch Verbindung von Apoprotein A und B zu dem Zeitpunkt aufgebaut, wenn die Triglyceridsyntheserate in der Leber bei erhöhtem Kohlenhydratangebot und bei gesteigerter Freisetzung von freien Fettsäuren die Transportkapazität der Alpha- und Beta-Lipoproteine übersteigt (43).

Die Beta-Lipoproteine machen die Hauptfraktion der Serumlipoproteine aus. Sie bestehen aus 45 % Cholesterin, 23 % Phosphatid, 20 % Eiweiß und 10 % Triglyceriden. Der Proteinanteil besteht unter normalen Stoffwechselbedingungen hauptsächlich aus Apoprotein B, es finden sich aber auch stets Spuren von Apoprotein A.

Man nimmt an, daß die Beta-Lipoproteine wie der Proteinanteil der Alpha-Lipoproteine in der Leber aufgebaut werden (54). Die Konzentration der Beta-Lipoproteine im Serum liegt normalerweise zwischen 360 - 400 mg %.

Die Alpha-Lipoproteine (HDL) sind zu 46 % aus

Protein, 27 % Phosphatid, 19 % Cholesterin und 8 % Triglyceriden zusammengesetzt. Der Proteinanteil besteht aus Apoprotein A und aus Spuren von Apoprotein B. Die normale Alpha-Lipoprotein-Konzentration im Blut liegt zwischen 200 - 260 mg % (43).

Die Lipoproteine sehr hoher Dichte (VHDL) bestehen aus Protein-Phosphatid-Komplexen mit einer Dichte von mehr als 1,210 g/ml. Sie enthalten etwa 10 % der gesamten Serumphosphatide (2).

Albumingebundene freie Fettsäuren gehören auch zum Lipoprotein. Sie wandern in der Papierelektrophorese mit ihrer Trägersubstanz Albumin. Wegen ihrer geringen Konzentration sind sie nicht nachweisbar. Die albumingebundenen freien Fettsäuren werden vorwiegend aus den Fettdepots unter der Wirkung einer hormonempfindlichen Gewebslipase freigesetzt. Diese Gewebslipase wird durch Glucose und Insulin gehemmt und durch Glucagon, Schilddrüsenhormon, Katecholamine, ACTH und Wachstumshormon stimuliert. Nur geringe Mengen von freien Fettsäuren werden durch andere Serumlipoproteine transportiert. (43)

2.2. Einteilung

Das festgelegte sogenannte Lipoproteinemuster ist die Basis für die Klassifizierung der Hyperlipoproteinämien. Darunter versteht man die relativen Konzentrationen der einzelnen Lipoproteinfraktionen zueinander sowie in bestimmten Fällen ihre physiko-chemischen Eigenschaften. Gofman, Schettler und Mitarbeiter waren die ersten, die Plasmalipoproteine mittels der Ultrazentrifuge und der Stärkeblockelektrophorese untersuchten, um sie quantitativ zu bestimmen. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden diese Untersuchungen mit der Lipidelektrophorese durch Fredrickson und Mitarbeiter weiter entwickelt (54). Sie haben 1967 eine Einteilung der Hyperlipoproteinämien in 5 bzw. 6 Typen eingeführt, die später, 1970, von der WHO empfohlen wurde. Dieses Hyperlipoproteinämiemuster findet man sowohl bei den primären, meist genetisch bedingten, als auch bei den zahlreichen sekundären Formen, bei denen nach Beseitigung der Ursachen auch die Lipoproteinämie zurückgeht (52). Es werden gegenwärtig nach dem Elektrophoresemuster 6 Typen von primären Hyperlipoproteinämien unterschieden.

Hyperlipoproteinämie Typ I (Hyperchylomikronämie, exogene Hypertriglyceridämie, fettinduzierte Hyperlipidämie).

Bei diesem Typ ist das Serum durch stark vermehrte Chylomikronen immer milchig getrübt und

beim Stehenlassen über Nacht rahmen die Chylomikronen auf. Darunter bleibt eine klare Schicht. Die Serumtriglyceridwerte sind stark erhöht und der Cholesteringehalt kann leicht erhöht sein. Die Lipidelektrophorese zeigt ein deutliches Chylomikronenband am Start. Als Krankheitsbild wurde dieser Typ 1932 von Bürger und Grütz beschrieben als hepatosplenomegale Lipoidose (25). Bei dieser Form der Hyperlipoproteinämie wird ein autosomaler rezessiver Erbgang angenommen. Alle Untersuchungen zeigen einen Defekt im enzymatischen Abbau der exogenen Triglyceride, bedingt durch den Mangel der sogenannten Lipoproteinlipase. Es konnte gezeigt werden, daß außer Triglyceridlipasen auch die Aktivitäten von Diglyceridlipasen und Monoglyceridlipasen bestehen. Bei diesem Hyperlipoproteinämie-Typ fehlt nur die Aktivität von Triglyceridlipasen, während Diglycerid- und Monoglyceridlipasen im Normbereich sind. Das Krankheitsbild manifestiert sich in der Regel im frühen Kindesalter mit folgenden Symptomen: Hepatosplenomegalie, rezidivierende abdominale Koliken, Augenhintergrundveränderungen und eruptive Xanthome (11).

Hyperlipoproteinämie Typ II a (Hyper-Beta-Lipoproteinämie, familiäre Hypercholesterinämie, essentielle Hypercholesterinämie)

Bei diesem Typ ist der Plasmacholesterinwert erhöht, die Triglyceride sind normal. Lipidelektrophorese: starke Anfärbbarkeit des Be-

ta-Lipoproteinbandes, die Alpha- und prae-Beta-Lipoproteine sind normal, die Chylomikronen fehlen. Die Krankheit ist dominant vererbbar. Man unterscheidet homozygote und heterozygote Formen. "Es wird immer wahrscheinlicher, daß die Ursache auf einem Fehlen von Rezeptoren beruht, die einen negativen Rückkopplungsmechanismus auf die intrazelluläre Cholesterinsynthese vermitteln, wenn sie selbst mit Cholesterin oder cholesterinhaltigen Lipoproteinen in Berührung kommen". Die Prognose bei homozygoten Formen ist häufig schlecht. Bei dieser Erkrankung kommt es zur vorzeitigen verstärkten Cholesterinablagerung in den Geweben. Das führt zu kardiovaskulären Komplikationen, insbesondere zu Coronarsklerose. Äußere charakteristische Merkmale dieser Krankheit sind ein früher Arcus lipoides, Xanthelasmen in der Periorbitalgegend. Tendinöse Xanthome an den Achillessehnen, Strecksehnen der Hände und Füße, sowie tuberöse Xanthome an den Ellenbogen und Knien. Die Häufigkeit bei diesem Hyperlipoproteinämie-Typ liegt ungefähr bei 10 % der Gesamtlipoproteinämien.

Hyperlipoproteinämie Typ II b (Hyperlipämie + Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie + Hypercholesterinämie, Hyperbeta-Lipoproteinämie + Hyperprae-Beta-Lipoproteinämie)

Bei diesem Typ sind Triglyceride und Choleste-

rin im Serum erhöht und entsprechend der Triglyceridwerte kann das Serum getrübt sein. Lipoproteinelektrophorese: starke Anfärbbbarkeit des Beta- und prae-Beta-Lipoproteinbandes, die Alpha-Lipoproteine sind normal, die Chylomikronen fehlen.

Das klinische Bild ähnelt dem der Hyperlipoproteinämie vom Typ II a. Die Prognose ist wegen der besseren Beeinflußbarkeit der Serumlipidwerte günstiger als bei Typ II a.

Hyperlipoproteinämie Typ III (Hyperlipoproteinämie mit breiter Beta-Bande - broad-beta-disease -)

Bei diesem Typ sind Cholesterin und Triglyceride etwa in gleichem Ausmaß erhöht. Nach dem Triglyceridgehalt kann das Serum trüb oder klar sein. Die Lipidelektrophorese zeigt ein breites Beta-Band.

Klinisch zeigen die Patienten Handinnen- und Druckstellenxanthome. Nach den gegenwärtigen Kenntnissen liegt bei dieser Erkrankung ein spezifisch biochemischer Defekt im Abbau der prae-Beta-Lipoproteine vor. Die Häufigkeit der Hyperlipoproteinämie Typ III wird mit 0,25 - 5 % der Gesamtlipoproteinämien angegeben. Bei dieser Erkrankung besteht die Gefahr der vorzeitigen Coronar- und Periphersklerose.

Hyperlipoproteinämie Typ IV (Hyperprae-Beta-Lipoproteinämie, endogene Hypertriglyceridämie, kohlenhydratinduzierte Hypertriglyceridämie)

Es handelt sich um eine Hyper-prae-Beta-Lipo-

proteinämie. Die Serumtriglyceride sind erhöht, Cholesterin ist oft normal, aber es kann bei hohen Triglyceridwerten mäßig ansteigen. Die Lipoproteinelektrophorese zeigt eine deutliche Verstärkung des prae-Beta-Bandes. Klinisch wird bei höheren Triglyceridwerten und längerer Erkrankungsdauer ein Arcus lipoides beobachtet. Außerdem wird häufig neben gestörter Glukosetoleranz Hyperurikämie und Adipositas beobachtet. Die genetische Praedisposition ist wahrscheinlich an verschiedene Gendefekte gebunden, wie man es sich beim Diabetes mellitus vorstellt. Coronare, periphere Sklerosen kommen später als familiäre Hypercholesterinämien vor.

Hyperlipoproteinämie Typ V (Hyperchylomikronämie + Hyperprae-Beta-Lipoproteinämie, exogene und endogene Hypertriglyceridämie, exogene und endogene Hyperlipämie)

Bei diesem Typ handelt es sich um eine Hyperchylomikronämie in Kombination mit einer Hyperprae-Beta-Lipoproteinämie. Das Blutserum bei diesen Patienten ist trüb oder milchig und beim Stehenlassen rahmen die Chylomikronen teilweise auf, erkennbar durch einen Fettring. Das Cholesterin ist normal oder gering erhöht, die Triglyceride sind deutlich erhöht. Die Lipoproteinelektrophorese zeigt ein deutliches Chylomikronenband am Start und eine Vermehrung des prae-Beta-Lipoproteinbandes. Das klinische Bild zeigt zum Teil abdominelle Symptomatik

und Xanthome, wie bei Typ I. Der Typ V wird meist bei adipösen Patienten beobachtet. Über die Häufigkeit von degenerativen Gefäßkrankungen ist wenig bekannt.

Primäre Hyperlipoproteinämien sind solche Formen, bei denen es sich nicht um eine Begleiterscheinung handelt. Sie kommen häufig familiär vor.

Sekundäre Hyperlipoproteinämien sind symptomatischer Art. Sie kommen bei einer Reihe von Krankheiten vor, z. B. Hypothyrose, Diabetes mellitus, Gicht, Nephrose, Pankreatitis. Außerdem führen manche Medikamente, Genußmittel oder physiologische Zustände wie Schwangerschaft zur Erhöhung der Serumlipide (25).

2.3. Bedeutung

Windaus entdeckte vor über 60 Jahren, daß die atheromatösen Veränderungen in den Blutgefäßen hauptsächlich Cholesterin und seine Verbindungen mit Fettsäuren enthalten (35). Seitdem ist die Korrelation zwischen erhöhten Blutfetten und der Entstehung der kardiovaskulären Erkrankungen Gegenstand vieler klinischer und experimenteller Untersuchungen gewesen. Ein gesicherter Zusammenhang zwischen koronaren Herzerkrankungen und erhöhtem Serumcholesterinspiegel ergab die in den USA durchgeführte Framingham-Studie. Daraus geht hervor, daß die Männer mit erhöhtem Serumcholesterin über 260 mg % etwa 3 mal häufiger an einer koronaren Herzkrankheit leiden als solche mit niedrigen Serumcholesterinwerten unter 200 mg % (41). Nicht nur die Framingham-Studie, sondern auch eine Stockholm-Studie (Carlson und Böttiger) zeigt, daß nicht nur die Cholesterinwerte, sondern vor allem auch die Triglyceridwerte als Risikofaktor von Bedeutung sind (5).

Nach den Ergebnissen der verschiedenen Studien spielen die Triglyceridwerte als Risikofaktoren für die koronaren Herzerkrankungen gegenüber erhöhten Cholesterinwerten eine untergeordnete Rolle. Lediglich bei Frauen über 50 Jahren sind auch die Triglyceridwerte von gewisser Bedeutung (19).

Da sich das Alter, das Geschlecht, die Qualität und die Quantität der zugeführten Nahrung physiologischerweise auf den Lipidspiegel auswirken, ist es problematisch, Grenzkonzentrationen, oberhalb derer Lipidwerte pathologisch sind, anzugeben (29). Auch Janecke gibt an, daß weder eine untere Zone noch ein oberer Grenzwert genannt werden kann, von wo aus die Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen plötzlich sprunghaft ansteigt (23).

Die nachstehende Tabelle zeigt die von Schwandt (52) genannten Richtwerte für Cholesterin und Triglyceride:
(Tab. 1)

	Cholesterin (mg/100 ml)	Triglyceride (mg/100 ml)
Idealwerte	220	100
Grenzwerte	250 - 300	150 - 200
Interventionswerte	300	200

Demzufolge sind Cholesterinwerte über 300 mg/100 ml und Triglyceridwerte über 200 mg/100 ml behandlungsbedürftig (49).

Da die Hyperlipoproteinämien häufig keine Symptome zeigen, ist die rechtzeitige Fahndung nach diesen Risikofaktoren unumgänglich.

Die Bedeutung der Hyperlipoproteinämie als Risikofaktor für die Entstehung der degenerativen kardiovaskulären Erkrankungen und ihren Komplikationen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, cerebrale und periphere arterielle Durchblutungsstörungen wurde durch zahlreiche retrospektive und prospektive Studien belegt (9, 10, 24, 28, 32, 38, 39, 44, 46). Die Hyperlipoproteinämie kommt mit etwa 10 % der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland (48) und 20 % bzw. 25 % der Normalbevölkerung westlicher Länder (30) verhältnismäßig oft vor. Bei den Infarktpatienten liegt die Zahl derer mit Hyperlipoproteinämie über 50 % (45). Bei 80 % der Patienten mit erhöhten Serumlipiden wurden koronare Herzkrankheiten und bei 30 - 40 % periphere arterielle Durchblutungsstörungen festgestellt (39). Bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarsklerose wurden in 88 % der Fälle erhöhte Blutfette und in 54 % ein pathologisches Lipoproteinstmuster erkannt (3). Heinle und Levy haben bei 54 % aller Patienten mit einer angiographisch gesicherten koronaren Herzerkrankung eine Hyperlipoproteinämie festgestellt, während unter koronargesunden Kontrollgruppen nur 11 % erhöhte Blutfette hatten (15).

Die Überwiegende Mehrzahl der kardiovaskulären Erkrankungen ist arteriosklerotischer Natur. Praktisch stirbt heute die Hälfte

aller Menschen in den Industrieländern an den Folgen der Arteriosklerose, davon wiederum die Hälfte an Koronarsklerose, dem pathologisch-anatomischen Substrat der koronaren Herzkrankheit.

Arteriosklerose ist eine chronisch verlaufende Gefäßerkrankung, die im Laufe der Jahre zu Umbauvorgängen, insbesondere Verformung, Verdickung und Verhärtung der Gefäßwand führt. Sie beginnt schleichend und verläuft gleichmäßig progredient oder in Schüben und kann ganze Arteriensysteme befallen. Trotz umfangreicher morphologischer und biochemischer Untersuchungen gibt es heute über die Pathogenese der Arteriosklerose noch keine einhelligen Ansichten. "Sie wurde als Folge einer Entzündung in der Wand, einer Ernährungsstörung, einer Stoffwechselstörung (besonders Fett-, Kohlehydrat- und/oder Gerinnungsstoffwechsel) sowie als Abnutzungs- oder Alterungsprozeß aufgefaßt" (13).

Als schicksalhaft anzusehende Alterungsvorgänge führen zum Umbau der Gefäße mit Zunahme des Kollagens sowie organischen und mineralischen Schlackenstoffen (16). Dieser Vorgang, durch umfangreiche Untersuchungen von HEVELKE belegt und von BÜRGER als Physiosklerose benannt, muß jedoch von der pathologisch anzusehenden Arteriosklerose abgegrenzt werden. Chemische Analysen (HEVELKE) von normalen und

arteriosklerotisch veränderten Arterien ergaben einen deutlichen Unterschied (17). Ein erhöhter Serumtriglycerid- oder Cholesterinspiegel führen nach KNÜCHEL isoliert oder auch gemeinsam zur Beeinträchtigung ihrer Löslichkeit und fördern die Tendenz zur Präzipitation und damit die Entwicklung von atheromatösen und xanthomatösen Gefäßveränderungen (31). Unerlässlich bei der Entstehung der Arteriosklerose ist die Störung des Gefäßstoffwechsels. Die Zellen der Gefäßwand reagieren auf eine außerordentlich große Anzahl von sklerogenen Noxen mit einer Stoffwechselsteigerung im Sinne einer "unspezifischen Mesenchymreaktion". Es kommt zur Permeabilitätserhöhung des Gefäßendothels und zum Einstrom hochmolekularer Stoffe, insbesondere Lipoproteine.

Für die Anhäufung von Lipiden in der Arterienwand ist auch der durch die "unspezifische Mesenchymreaktion" bewirkte Wandumbau bedeutend, der den Abstrom der Lipoproteine behindert. Außerdem bewirken die sklerogenen Faktoren im Rahmen der "unspezifischen Mesenchymreaktion" einen Lipidaufbau, was in langem Zeitraum auch zur Wandlipoidose führen kann (13).

2.4. Therapie

Die Bedeutung der Therapie bei Hyperlipoproteinämie liegt in der Tatsache begründet, daß erhöhte Blutfette bei der Entstehung der kardiovaskulären Erkrankungen einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Wegen der hohen Mortalitätsrate und Invaliditätsquote ist die vorzeitige Erkennung und Behandlung dieser Erkrankungen äußerst wichtig. Die Indikation zur Serumlipidsenkung ist mit der Feststellung erhöhter Serumwerte bei oft noch symptomlosen Patienten gegeben und damit im häufigsten Fall eine vorbeugende Maßnahme.

Die Therapiemöglichkeiten basieren auf der Art der vorliegenden Hyperlipoproteinämie. Während bei der sekundären Form die Behandlung der Grundkrankheit kausale Therapie ist, beschränkt sich die Behandlung primärer Hyperlipoproteinämie wesentlich auf symptomatische Maßnahmen (50).

Die Diätbehandlung ist die erste und wesentlichste Maßnahme, um erhöhte Blutfette zu senken. Im Gegensatz zur medikamentösen Therapie besteht der Vorteil der Diätbehandlung darin, daß durch eine therapeutische Maßnahme, die zumindest bei den genetischen Hyperlipoproteinämien auf Lebenszeit erfolgen muß, keine schädlichen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Die Diät ist zwar als Grundlage der Behandlung anzusehen, vielfach ist sie langfristig jedoch nicht durchführbar oder nur unzu-

reichend wirksam. In diesen Fällen ist eine gezielte medikamentöse Therapie indiziert (22).

Eine Beeinflussung erhöhter Serumcholesterinspiegel läßt sich durch diätetische und medikamentöse Maßnahmen erzielen. Schon vor Jahren beobachteten GROEN und KINSEL, daß sich eine Senkung des Serumcholesterins bei Austausch tierischer Fette gegen bestimmte pflanzliche Fette ergibt.

Für diesen Effekt wurde der Ersatz gesättigter durch mehrfach ungesättigte Fettsäure verantwortlich gemacht. Das Prinzip einer cholesterinsenkenden Ernährung basiert auf einer Einschränkung der Cholesterinzufuhr und einer vermehrten Zufuhr von Fetten mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren statt gesättigter Fettsäuren (50).

Der Mechanismus der Cholesterinsenkung ist noch bestritten. Nach SPRITZ und MISHKEL kommt es bei der Aufnahme der mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch einen erhöhten Platzbedarf der entsprechenden Cholesterinester am Lipoproteinmolekül zu einer verminderten Beladung von Lipoproteinen und so zum Abfall des Serumcholesterinwertes (57).

Zur medikamentösen Therapie stehen Nicotinsäure und einige ihrer Derivate, Cholestyramin und Schilddrüsenhormonderivate, zur Verfügung. Die Dauertherapie wird jedoch nicht selten durch Nebenwirkungen erschwert (4).

Eine diätetische Behandlung der Triglyceridspiegel des Serums erfolgt durch Einschränkung der Calorienzufuhr, wobei eine drasti-

Fetteinschränkung lediglich bei den seltenen fettinduzierten Hyperlipoproteinämien (Typ I und Typ V) indiziert ist. Neben der Einschränkung der Calorienzufuhr ist oft eine Kontrolle und eine Einschränkung der Kohlehydratzufuhr wirksam.

Außerdem ist häufig eine Reduzierung des Alkoholverbrauchs erforderlich.

Medikamentös kann man im wesentlichen auf zwei Medikamente, Clofibrat und Nicotinsäure sowie ihre Derivate zurückgreifen (51). Bei der medikamentösen Therapie von Fettstoffwechselstörungen erwiesen sich in vielen Fällen Kombinationen von Substanzen mit verschiedenen Wirkprinzipien als vorteilhaft (62).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Fragestellung

Seit Jahren werden bei der Therapie der Fettstoffwechselstörungen Clofibrat und essentielle Phospholipide verabreicht. Für die vorliegende Arbeit wurden diese Mittel in einer Kombinationsform zur Therapie bei Fettstoffwechselstörungen an Patienten mit Hyperlipoproteinämie verabreicht. Es sollte nachgewiesen werden, in welchem Maße die Blutfette Cholesterin und Triglyceride durch die orale Verabreichung der Prüfsubstanz gesenkt werden und ob das Präparat Einfluß auf folgende Parameter hat:

Blutdruck, Harnsäure, Serum Enzyme: SGOT, SGPT, Gamma-GT und BKS.

Außerdem sollte auch ermittelt werden, ob durch das Medikament Störungen im Magen-Darm-Trakt auftreten.

3.2. Präparat

Das Präparat ist eine Kombination von Clofibrat und essentiellen Phospholipiden. Der lipidsenkende Effekt von Clofibrat beim Menschen ist seit 1962 bekannt (Thorp 1962, Oliver 1962). Clofibrat wird seit Jahren zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien verwendet und es besteht heute kein Zweifel an seiner Wirkung. Über die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Clo-

fibrat gibt es eine große Zahl von Veröffentlichungen (33, 34, 52, 60). Nach KNÜCHEL (31) konnte bei mehr als 80 % aller Patienten eine Normalisierung der Serumlipidspiegel erreicht werden. Der starke lipidsenkende Effekt von Clofibrat läßt sich schon nach 2 - 3 Wochen beobachten. Der triglyceridsenkende Effekt ist größer als der cholesterinsenkende und der prozentuale Abfall der Blutlipidspiegel ist um so größer, je höher die pathologischen Ausgangswerte liegen (7).

Essentielle Phospholipide werden aus Soja-bohnen-Extrakt gewonnen. Sie senken in vielen Fällen den Blutfettspiegel (43). Die EPL-Substanzen haben einen hohen Gehalt an essentiellen Fettsäuren.

Adams und Mitarbeiter stellten fest, daß die EPL-Substanz Kaninchen vor cholesterininduzierter Atheromatose schützt. Außerdem fanden sie heraus, daß Cholesterin durch die Wirkung von Phospholipiden aus dem subkutanen Gewebe mobilisiert wird (48).

Howard und Mitarbeiter sahen, daß es bei atherogenernährten Menschenaffen zu einer Erhöhung des Serumcholesterinspiegels und zur Ausbildung von Aortenatheromen kommt.

Bei gleichzeitiger bzw. nachträglicher Verabreichung von essentiellen Phospholipiden konnte die Atheromatose verhindert und rückgängig gemacht werden (20).

PEETERS und Mitarbeiter (40), HEVELKE (18), PUPITA (42) und SPIGAI (56) prüften die Wir-

kung von EPL-Substanzen bei Hyperlipoproteinämien und haben einen cholesterin- und triglyceridsenkenden Effekt festgestellt.

3.3. Material und Methodik

Es wurden 40 Personen (33 Männer und 7 Frauen) im Alter zwischen 28 und 62 Jahren (Tab. 2) behandelt, die sich zu einem 6wöchigen Heilverfahren in der Siekertal-Klinik in Bad Oeynhausen befanden.

Tab. 2: Fälle nach Altersgruppen

Männer Altersgruppen					Frauen Altersgruppen		
30	40	50	60		40	50	60
bis	bis	bis	bis	bis	bis	bis	bis
30	39	49	59	62	49	59	61
1	6	7	16	3	1	5	1

Aufnahmekriterium in die Studie war eine Hyperlipoproteinämie mit Serum-Gesamtcholesterinwerten über 300 mg/100 ml und/oder Serum-Triglyceridwerten über 200 mg/100 ml.

Eine besondere Diät wurde vor und während der Medikation nicht verabreicht.

Die ausgewählten Patienten erhielten 6 Wochen lang, täglich jeweils nach den drei Hauptmahlzeiten, die Prüfsubstanz, die ausschließlich Clofibrat und EPL-Substanz zu gleichen Teilen enthielt. Die Dosierung betrug 3 x 2 Kapseln

zu je 500 mg, entsprechend 3 g pro Patient täglich.

Die Blutentnahmen erfolgten nach mindestens 12stündiger Nahrungskarenz morgens nüchtern am Tage des Therapiebeginns und am Ende der Studie. Zur Dokumentation des Therapie-Effektes wurden zusätzlich zum Serumlipidstatus geprüft:

Systolischer und diastolischer Blutdruck, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach WESTERGREN, Harnsäure, SGOT, SGPT und Gamma-GT.

B e s t i m m u n g s m e t h o d e n

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte nach der Methode von WATSON (61), die Triglyceride wurden nach der Methode von EGGSTEIN (8) bestimmt und die Harnsäure nach der von PRAETORIUS und PAULSEN (6).

Ebenso wie die SGOT, SGPT und Gamma-GT wurden auch Cholesterin, Triglyceride und Harnsäure mit den im Handel befindlichen Testkombinationen der Firma Boehringer, Mannheim gemessen.

S t a t i s t i s c h e M e t h o d e n *

Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgte über

*

NIE, N. H., HULL, C.H., JENKINS, J.G. et al. - 1975: Statistical Package for the Social Sciences. Second Edition, Mc Graw-Hill Book Company, New York.

WEBER, E. - 1972:

Grundriß der biologischen Statistik.

Siebente Auflage, G. Fischer Verlag, Stuttgart

Lochkarten mit dem Programmsystem SPSS (Statistical Package for the Social Sciences - 1975) in der Abteilung Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover auf der CDC Cyber 76 des Regionalen Rechenzentrums Hannover.

Im einzelnen wurden nach definierten Selektionsbedingungen die absoluten und relativen Häufigkeiten mit der Unterroutine "FREQUENCIES" des SPSS ermittelt und gleichzeitig die Verteilungen über die entsprechenden Statistiken wie Mittelwert, Streuung, Median, Schiefe und Exzess und das Histogramm geprüft. Da die Meßergebnisse stärkere Abweichungen von der Normalverteilung zeigten, wurde für die Tests vor versus nach Behandlung aus der Unterroutine "NPAR TESTS" des SPSS (6parameterfreie Tests) WILCOXON'S (matched-pairs ranked-signs) Test (WEBER 1972) verwendet.

Geprüft wurde die Nullhypothese H_0 :

es bestehen keine Unterschiede zwischen den Meßgrößen vor und nach der Behandlung, d. h. es wurde ein zweiseitiger Test durchgeführt.

Die Beurteilung der ermittelten Testgröße (T-kleinste Rangsumme) erfolgte über eine Normalverteilungstabelle, per Programm wurde dafür Z berechnet:

$$Z = \frac{T - \mu_T}{\sigma_T}$$

mit $\mu_T = \frac{n(n+1)}{4}$

$$\sigma_T = \sqrt{\frac{n(n+1/2)(n+1)}{12}}$$

n = Anzahl Paare minus Zahl der Paare
für die die Differenz gleich Null
ist.

Unterschiede wurden als statistisch gesichert
angesehen, wenn für den berechneten Z-Wert die
Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war.

3.4. Ergebnisse

Die Beobachtungsdauer betrug 6 Wochen und alle
40 Patienten beendeten die Studie.

Die Verträglichkeit des Präparates war sehr gut.
Gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen
oder sonstige Nebenwirkungen wurden in keinem
Fall beobachtet.

Wie aus den in der Tab. 3 dargestellten
Mittelwerten für die zu Anfang der Behandlung
und der 6 Wochen später bestimmten Daten zu er-
sehen ist, kam es unter dem Einfluß des Kombi-
nationspräparates zur Senkung aller Mittelwer-
te.

Tab. 3: Das Verhalten der gemessenen Parameter unter Präparatbehandlung, Durchschnittswerte von 40 Patienten bei 6wöchiger Medikation

Parameter		vorher	nachher	Differenz	%
Blutdruck (mm Hg)	systolisch	140,12	129,75	- 10,37	7,40
	diastolisch	87,8	82,37	- 5,43	6,18
BKS	1. Stunde	9,47	6,97	- 2,5	26,39
	2. Stunde	21,1	16,65	- 4,45	21,09
Harnsäure	(mg/100 ml)	5,69	5,25	- 0,44	7,73
SGOT	(U/l)	10,26	8,85	- 1,41	13,74
SGPT	(U/l)	14,36	10,83	- 5,53	24,58
Gamma-GT	(U/l)	19,75	13,15	- 6,6	33,41
Gesamtcholesterin	(mg/100 ml)	247,5	203,45	- 44,05	17,79
Triglyceride	(mg/100 ml)	307,5	202,5	- 105	34,20

Der durch das Präparat erzielte Medikationseffekt ließ sich statistisch signifikant absichern. Die Resultate des statistischen Vergleichs sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tab. 4: Ergebnisse des statistischen Vergleichs vor und nach der Behandlung

Parameter	Fallzahl	RANGSUMME				Z	p
		negative n ₁	Σ	positive n ₂	Σ		
Syst. Blutdruck	40	1	4,0	34	626,0	- 5,09	0,0000
Diast. Blutdruck	40	1	22,0	29	443,0	- 4,33	0,0000
BKS 1. Stunde	40	10	133,0	30	687,0	- 3,72	0,0002
BKS 2. Stunde	40	5	56,5	30	573,5	- 4,23	0,0000
Harnsäure	40	9	169,0	31	651,0	- 3,23	0,0012
SGOT	40	12	113,5	16	292,5	- 2,03	0,0415
SGPT	40	8	143,0	28	523,0	- 2,98	0,0028
Gamma-GT	40	9	137,0	31	683,0	- 3,66	0,0002
Cholesterin	40	6	64,5	34	755,4	- 4,64	0,0000
Triglyceride	40	6	41,5	34	778,5	- 4,95	0,0000

Die Auswertung der Untersuchungsbefunde ergab, daß die Parameter: Blutdruck, BKS, Harnsäure, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Gesamtcholesterin und Triglyceride deutliche und signifikante Unterschiede im Vergleich vor und nach der Behandlung zeigen.

3.5. Besprechung der Ergebnisse

Die regelmäßige Kontrolle der Blutlipide gewinnt - angesichts des Risikofaktors für die Entstehung der kardiovaskulären Erkrankungen - immer mehr an Bedeutung.

Da es sich bei der lipidsenkenden Medikation um eine Langzeitbehandlung handelt, ist eine Vermeidung von Nebenwirkungen erforderlich.

Prüfungen einiger biochemischer Daten im Laufe einer solchen Therapie geben Auskunft über die Möglichkeit, eine lipidsenkende Langzeitbehandlung ohne Risiko anwenden zu können.

Aus den ermittelten Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß bei Patienten mit Hyperlipoproteidämie im Verlauf einer 6wöchigen Behandlung mit dem Kombinationspräparat aus Clofibrat und EPL-Substanz eine Senkung der Blutlipide erzielt werden kann.

Wie in der Tab. 3 dargestellt, waren am Ende der Behandlung der Gesamtcholesterinspiegel um 18 % und die Triglyceride um 34 % gesunken, eine signifikante und statistisch abzusichernde Verminderung. Außerdem kann man am Verhalten anderer geprüfter Parameter feststellen, daß nach 6wöchiger Behandlung keine durch die Verabreichung bedingte pathologische Veränderungen gefunden werden konnten, die einen ungünstigen Einfluß auf körperliche Funktionen ausüben. Es kam zu einer statistisch signifikanten Besserung aller Parameter.

3.6. Zusammenfassung

Die degenerativen kardiovaskulären Erkrankungen stehen heute in den industrialisierten Ländern als Todes- und Invaliditätsur-

sachen bereits an der Spitze. Es besteht kein Zweifel darüber, daß die Hyperlipoproteinämie als Risikofaktor für die Entstehung dieser Erkrankungen eine Rolle spielt. Deshalb ist eine frühe Erkennung und Behandlung der Hyperlipoproteinämie äußerst wichtig.

Die Diät ist zwar als Grundlage der Behandlung anzusehen, vielfach ist sie langfristig jedoch nicht durchzuführen oder nur unzureichend wirksam. Deshalb gewinnt in diesen Fällen eine gezielte medikamentöse Behandlung immer mehr an Bedeutung (22). Es handelt sich hierbei um eine Langzeittherapie. Eine Verhinderung von Nebenwirkungen ist daher unbedingt erforderlich.

40 Patienten mit Hyperlipoproteinämie wurden 6 Wochen lang oral mit einem Kombinationspräparat aus Clofibrat und EPL-Substanz behandelt. Es wurden neben der Bestimmung der Serumlipide die Parameter Blutdruck, BKS, Harnsäure sowie die Serumenzyme SGOT, SGPT und Gamma-GT vor und nach der 6wöchigen Behandlung kontrolliert. Die Analyse der kontrollierten Parameter ergab für den Blutdruck und die Serumlipide eine deutliche Senkung. Außerdem zeigten sich keine therapiebedingte pathologische Veränderungen der anderen Parameter sondern eine statistisch signifikante Besserung.

4. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, G. W. M. und Mitarbeiter:
Modifikation des Aorta-Atheroms und der
Fettleber bei Cholesterin-gefütterten
Kaninchen durch intravenöse Injektion von
gesättigten und mehrfach ungesättigten
Lecithinen.
J. Pathol. Bacterol 94 (1976) 77
2. Alaupovic, P. und Mitarbeiter:
Studies of the Composition and structure
of serum lipoproteins:
Isolation and characterization of very
high density lipoproteins of human serum.
Biochemistry 5 (1966) 4044
3. Berg, G. und Mitarbeiter:
Arzneimittel-Forschung 22 (1972) 1806
4. Canzler, H.:
Diätetische und medikamentöse Therapie der
Hyperlipoproteindämie.
Niedersächsisches Ärzteblatt 7(1973) 222 - 225
5. Carlson, L. A. und Mitarbeiter:
Ischaemic heart-disease in relation to
fasting values of plasma triglycerides
and cholesterol Stockholm Prospective
Study.
Lancet I (1972) 865
6. Dulce, H. J.:
Bestimmung der Harnsäure im Plasma.
Klinisch-chemische Diagnostik
Urban & Schwarzenberg. München, Berlin, Wien
(1973) 72, 73
7. Eberhardt, G.:
Diagnostik und Therapie der Fettstoffwechsel-
störungen.
Das öffentliche Gesundheitswesen, Heft 10
(1971) 633 - 641
8. Eggstein, M. und Mitarbeiter:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im
Blutserum und Gewebe.
I. Mitteilung. Prinzip, Durchführung und
Besprechung der Methoden.
Klin. Wschr. 44 (1966) 262

9. Emmrich, R.:
Prävention der Arteriosklerose. Z. ges.
inn. Med. 29 (1974) 645 - 650
10. Engelhardt, A.:
Risikofaktoren kardiovaskuläre Erkrank-
ungen. Dtsch. med. Wschr. 99
(1974) 842
11. Greten, H.:
Klinik und Klassifizierung primärer Hy-
perlipoproteinämie. In: Fettstoffwechsel-
störungen, ihre Erkennung und Behandlung,
herg. von G. Schettler, Thieme Verlag,
Stuttgart (1971) 4 - 24
12. Halhuber, M. J.:
Ist Herzinfarkt-Rehabilitation eine "Mode"?
Dtsch. Ärzteblatt 14 (1976) 2665
13. Hauss, H.:
Koronarsklerose und Herzinfarkt. Thieme Ver-
lag, Stuttgart (1976) 17, 90, 121
14. Heinecker, R.
Die ischämische Herzkrankheit. Ärztl. Praxis 27
(1975) Nr. 38
15. Heinle, R. A. und Mitarbeiter
Lipid and carbohydrate abnormalities in
patients with angiographically documented
coronary artery disease. Amer. J. Cardiol 24
(1969) 168 - 189
16. Hevelke, G.:
Beiträge zur Funktion und Struktur der Ge-
fäße. Angiochemische Untersuchung der Extre-
mitätenarterien.
Verh. Dtsch. ges. inn. Med. Kong. 60
(1954) 901 - 905
17. Hevelke, G.:
Die chemische Alterungswandlung der Arteria
femoralis.
Zschr. Alternforschung 8
(1954) 130 - 144

18. Hevelke, G.:
Vortrag auf dem Dtsch.-Jap. Angiologen-
kongreß, 11. - 15. 9. 73 in Essen
19. Heyden, S.:
Risikofaktoren für das Herz. Studienreihe
Boehringer Mannheim 1974, 9, 22
20. Howard, A. N. und Mitarbeiter
Atherosclerosis induced in hypercholesterolaemic
babaans bei immunological injury; and the
effects of intravenous polyunsaturated
phosphatidyl choline.
Atherosclerosis 14 (1971) 17
21. Inter-Society Commission for Heart Disease
Resource.
Atherosclerosis Study Group and Epidemiologic
Study Group:
Primary prevention of the atherosclerotic
diseases. Circulation 42, A 55 (1970)
22. Irsigler, K. und Mitarbeiter:
Diätbehandlung der Hyperlipidämien. in: Stö-
rungen des Fettstoffwechsels. Redaktion:
P. Schwandt, Lehmann, München (1973) S. 206
23. Jannecke, J.:
Prophylaxe von Herz- und Gefäßschäden durch
Ausschaltung von Risikofaktoren in der ärzt-
lichen Praxis. Zschr. Allg. Med. (1971) 1189
24. Kaffarnik, H.:
Lipidstoffwechsel: epidemiologische und
präventivmedizinische Bedeutung biochemi-
scher Untersuchung Diagnostik 7 (1974) 591
25. Kaffarnik, H. und Mitarbeiter:
Störungen des Fettstoffwechsels. Deutscher
Ärzte-Verlag. Fach-Taschenbuch Nr. 18
(1976) 17 - 50
26. Karlson, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner
und Naturwissenschaftler. 9. Aufl. Thieme
Verlag, Stuttgart (1974) 199

27. Keys, A.:
Coronary Deart Disease in Seven Countries.
Circulation 41, Suppl. 1 (1970)
28. Klemens, U. H.:
Hyperlipidämien und Herzinfarkt. Münch.
med. Wschr. 115 (1973) 656
29. Klemens, U. H. und Mitarbeiter:
Hyperlipoproteindämien und Coronarerkrankungen. Häufigkeit, Typen-Verteilung, Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Klin. Wschr. 50 (1972), 139
30. Klör, H. U. und Mitarbeiter:
Die Epidemiologie der Hyperlipidämie.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 626
31. Knüchel, F.:
Hyperlipidämien: Vorkommen, Bedeutung, Therapie. Med. Welt 18 (1967) 1848 - 1860
32. Kremer, G. J. und Mitarbeiter:
Hyperlipoproteindämien bei peripheren arteriellen Verschußkrankheiten. Münch. med. Wschr. 115 (1973) 662
33. Laubinger, G.:
Bedeutung des Clofibrats für die Behandlung der Fettstoffwechselstörungen. Med. Klinik 63 (1968), 139 - 142
34. Levy, R. L.:
Hyperlipoproteinemia. Some basic concepts on diagnosis and management. J. Amer. med. ass. 226 (1973) 648 - 649
35. Lynen, F.:
Cholesterol und Arteriosklerose. Naturw. Rdsch. 25 (1972) 382
36. Mahley, R. W. und Mitarbeiter:
Characterization of lipoprotein particles isolated from the Golgi apparatus of rat live. J. Lipid Res. 10 (1969) 433
37. Nosedá, G. und Mitarbeiter:
Diagnose der Hyperlipoproteindämie. Herz/Kreislauf 4 (1972) 279 - 283

38. Opherk, D. und Mitarbeiter:
Risikofaktoren bei Patienten mit angio-
graphisch nachweisbarer Koronarsklerose.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 41
(1975) 100 - 103
39. Pavek, P. und Mitarbeiter:
Häufigkeit peripherer und koronarer Ge-
fäßkrankungen bei verschiedenen For-
men der Hyperlipidämie. Wien Z. inn.
Med. 54 (1973) 399
40. Peeters, H. und Mitarbeiter:
Wirkung der "essentiellen" Phospholipide
auf Plasmalipide und Fettsäuren beim
Typ II der Hyperlipoproteinämie.
MÜnch. med. Wschr. 115 (1973), 1358 - 1362
41. Prophylaxe der Koronarerkrankungen (Die
Ergebnisse der Framingham-Studie) C. F.
Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim (1965) 27
42. Pupita F. und Mitarbeiter:
Med. Mschr. 23 (1969) 514 - 515
Therapie der Arteriosklerose mit "essentiellen"
Phospholipiden
43. Sanbar, S. S.:
Risikofaktor Hyperlipidämie. Springer, Berlin
(1972) 3 - 17
44. Schär, M.:
Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheiten.
Schweizerische med. Wschr. 102 (1972)
1702 - 1704
45. Schettler, G.:
Herzinfarkt und Arteriosklerose. Dtsch. med.
Journal 21 (1970) Heft 10
46. Schettler, G.:
Risikofaktoren beim Herzinfarkt. Dtsch. med.
Wschr. 97 (1972) 533 - 538
47. Schettler, G.:
Der fettstoffwechselgestörte Gefäßkranke in
der Praxis. Herz/Kreisl. 6 (1974) 417

48. Schettler, G.:
Risikofaktoren der Herz- und Gefäßkrankheiten. Med. Welt 25 (1974) 1171 - 1176
49. Schettler, G. und Mitarbeiter:
Maßnahmen zur Prävention der Arteriosklerose. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 10 (1975) 25
50. Schlierf, G.:
Diätbehandlung von Hyperlipidämien. In: Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung, hrsg. von G. Schettler, Thieme Verlag, Stuttgart (1971) 48
51. Schlierf, G.:
Was ist gesichert in der Therapie der Hyperlipoproteinämien?
Internist 13 (1972) 503 - 506
52. Schlierf, G. und Mitarbeiter:
Langzeitbehandlung primärer Hyperlipidämien mit Clofibrat.
Fortschritte der Medizin 88 (1970) 907 - 909
53. Schwandt, P.:
Die koronaren Risiken.
Kurzmonographien Sandoz 13 (1975) 26
54. Seidel, D.:
Plasmalipoproteine-Funktion und Charakterisierung in: Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung, hrsg. v. G. Schettler, Thieme-Verlag, Stuttgart (1971) 38, 40, 25
55. Seidel, D.:
Hyperlipoproteinämie
Therapiewoche 10 (1974) 1066
56. Spigai, G.:
Einfluß der "essentiellen" Phospholipide auf den Lipidspiegel
Medizin heute 19 (1970) 197
57. Spritz, M. und Mitarbeiter:
Effect of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins.
J. clin. Invest. 48 (1969) 78

58. Statistisches Jahrbuch 1972 für die Bundesrepublik Deutschland, Kohlhammer, Stuttgart-Mainz
59. Todesursachenstatistik 1975 (Mitteilung d. Statistischen Bundesamtes).
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 1238
60. V. Löwis of Menar, P. und Mitarbeiter:
Behandlung primärer Hyperlipoproteinämien der Typen II a, II b, III und IV mit Clofibrat (Reglan N 500)
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2328 - 2333
61. Watson, D.:
A simple method for the determination of serum cholesterol.
clin. chim. Acta 5 (1960) 637
62. Wilke, H. und Mitarbeiter:
Behandlung der Hyperlipoproteinämie-Typen II a, II b, IV und V mit einer Clofibrat-Inositolnicotinat-Kombination
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 401 - 405

LEBENS LAUF

Am 21. Februar 1935 wurde ich in Abadan/Iran als Sohn des Chemikers Allahkaram Gheyssari und dessen Ehefrau Khatun geboren.

In Abadan besuchte ich die Volksschule, anschließend die Oberschule und legte dort auch die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium nahm ich in Frankfurt/Main auf. Nach 2 Semestern ging ich nach Erlangen. Hier absolvierte ich mit Ausnahme eines vor-klinischen Semesters in Bern/Schweiz und eines klinischen Semesters in Kiel sämtliche klinischen und vorklinischen Studien.

Im Dezember 1969 legte ich in Erlangen mit Erfolg das medizinische Staatsexamen ab. Im November 1971 erhielt ich vom Bayerischen Staatsministerium des Innern die Approbation als Arzt.

Von April bis September 1972 arbeitete ich als Assistenzarzt bei Herrn Prof. Dr. Evers in Bad Nenndorf. Von August 1973 bis Juni 1974 war ich als Assistenzarzt in der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Lehrte. Im November 1974 ging ich als Assistenzarzt an die Siekertalklinik, Bad Oeynhausēn, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Hevelke.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990